

CD

L20 ANSWER 16 OF 44 CA COPYRIGHT 2001 ACS

**Accession Number**

125:339089 CA Full Text

**Title**

Oily base-containing compositions for protection of excreta- or tissue exudate-induced mucosa inflammation or wound worsening in the rectum or vagina

**Inventor**

Samejima, Teruyuki; Anase, Kazumasa; Oomachi, Kengo; Kase, Naotake; Noda, Etsunosuke

**Patent Assignee/Corporate Source**

Tendo Seiyaku Kk, Japan

**Source**

Japan Kokai Tokkyo Koho, 5 pp. CODEN: JKXXAF

**Language**

Japanese

**Patent Information**

PATENT NO.	KIND	DATE	APPLICATION NO.	DATE
JP 08245369	A2	19960924	JP 1995-78095	19950308

**Abstract**

Oily base-containing compns. for protection of excreta- or tissue exudate-induced mucosa inflammation or wound worsening in the rectum or vagina comprise oily bases, gelling agents, and active ingredients. A suppository contained hydrocortisone acetate 5, lidocaine 30, dibucaine-HCl 5, tocopherol acetate 60, light anhydrous silica 52.5 and hard fats 1597.5 mg.



CD

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-245369

(43)公開日 平成8年(1996)9月24日

(51)Int.Cl. <sup>a</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K	9/02		A 6 1 K 9/02	D
				L
	9/08		9/08	E
				G
				H
審査請求 未請求 請求項の数14 F D (全 5 頁) 最終頁に続く				

(21)出願番号	特願平7-78095	(71)出願人	592066572 天藤製薬株式会社 京都府福知山市笹尾町995番地
(22)出願日	平成7年(1995)3月8日	(72)発明者	鮫島 輝行 京都府綾部市上延町沢52-5
		(72)発明者	穴瀬 一正 京都府福知山市正明寺向野7天藤寮C号室
		(72)発明者	大町 賢吾 京都府綾部市館町下館77
		(72)発明者	加瀬 尚毅 京都府加佐郡大江町河守742-1
		(72)発明者	野田 悦之助 大阪府八尾市山本町1-11-9
		(74)代理人	弁理士 竹内 卓

(54)【発明の名称】 粘膜保護剤

(57)【要約】

【目的】 油脂性組成物の粘膜保護剤としての新しい用途を提供する。

【構成】 油脂性基剤にゲル化剤を混和してなる粘膜保護剤。

【効果】 本発明の粘膜保護剤は、投与後直腸または膣に油脂性基剤を均一に付着して、直腸、膣粘膜を便または組織からの浸出液等の外因的な刺激から保護することができる。



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 油脂性基剤にゲル化剤を混和してなる粘膜保護剤。

【請求項2】 油脂性基剤とゲル化剤に加えて薬物が配合されている請求項1記載の粘膜保護剤。

【請求項3】 油脂性基剤がカカオ脂、ラウリン脂、牛脂もしくは半合成品由来のハードファット1種または2種以上の混合物、あるいはそれに常温で液状であるヤシ油、パーム核油、ツバキ油、オリーブ油、大豆油、ゴマ油、トウモロコシ油、中鎖脂肪酸トリグリセライドもしくはミリスチン酸イソプロピルの1種または2種以上が添加されたものである請求項1または2記載の粘膜保護剤。

【請求項4】 ゲル化剤が軽質無水珪酸もしくはデキストリン脂肪酸エステルの各単独もしくは両者である請求項1または2記載の粘膜保護剤。

【請求項5】 ゲル化剤が油脂性基剤に対して1～8重量%用いられている請求項1、2または4記載の粘膜保護剤。

【請求項6】 薬物がステロイドホルモン、局所麻酔剤、解熱鎮痛剤、非ステロイド系消炎・鎮痒・創傷治癒剤、ビタミン剤、サルファ剤、抗生物質及び殺菌剤よりなる1種または2種以上の薬物である請求項2記載の粘膜保護剤。

【請求項7】 ステロイドホルモンが酢酸プレドニゾン、プレドニゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸デキサメタゾン、デキサメタゾン、吉草酸酢酸プレドニゾンである請求項6記載の粘膜保護剤。

【請求項8】 局所麻酔剤が塩酸リドカイン、リドカイン、塩酸ジブカイン、ジブカイン、塩酸プロカイン、プロカイン、アミノ安息香酸エチル、塩酸メプリルカインである請求項6記載の粘膜保護剤。

【請求項9】 消炎解熱鎮痛剤がアスピリン、アセトアミノフェン、フェナセチン、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン、メフェナム酸、アミノピリン、イブプロフェンまたはピロキシカムである請求項6記載の粘膜保護剤。

【請求項10】 非ステロイド系消炎・鎮痒・創傷治癒剤がグリチルレチン酸、イクタモール、カンフル、クロタミトン、塩化リゾチーム、アラントインまたはアルクロキサである請求項6記載の粘膜保護剤。

【請求項11】 ビタミン剤が酢酸トコフェロール、トコフェロール、エルゴカルシフェノール、パルミチン酸レチノール、酢酸レチノール、塩酸ピリドキシン、塩酸ピリドキサミン、リン酸ピリドキサミン、塩酸ピリドキサル、リン酸ピリドキサル、リボフラビン、酪酸リボフラビンまたは肝油である請求項6記載の粘膜保護剤。

【請求項12】 サルファ剤がスルファジアジン、スル

ファイソミジン、スルフイソミジンナトリウムまたはホモスルファミンである請求項6記載の粘膜保護剤。

【請求項13】 抗生物質または抗真菌剤がエリスロマイシン、テトラサイクリン、塩酸テトラサイクリン、塩酸オキシテトラサイクリン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸ゲンタマイシン、硫酸フラジオマイシン、硫酸カナマイシン、クロトリマゾール、ミコナゾールまたは硝酸エコナゾールである請求項6記載の粘膜保護剤。

【請求項14】 殺菌剤がアクリノール、アルキルポリアミノエチルグリシン、イソプロピルメチルフェノール、塩化セチルピリジニウム、塩化デカリニウム、塩化ベルベリン、塩化ベンザルコニウム、塩酸クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン液、セトリミド、フェノールまたはレゾルシンである請求項6記載の粘膜保護剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 この発明は、人間の粘膜、たとえば直腸、膣等の粘膜を外因的な刺激から保護する粘膜保護剤に関するものである。

【0002】

【従来の技術と発明が解決しようとする課題】 粘膜の関与する病状として、たとえば直腸の疾患である痔核、裂肛等の痔疾患があり、患部の痛み、かゆみ腫れ、ただれ、出血等の症状を伴う。また、膣疾患の場合は、患部の痛み、かゆみ、腫れ、ただれ、出血等を伴い、その症状の改善のため坐剤、軟膏剤等の外用剤が用いられている。従来の痔疾用、膣用外用剤は局所の炎症、ただれ、出血の改善に効果を発揮するものの、炎症、ただれや傷のある直腸、肛門部、あるいは膣の局所粘膜は、便や組織からの浸出液等でたえず刺激にさらされ、炎症、傷の悪化が起こったり、治療に長期を要することが常である。

【0003】 これらの疾患を治療するための薬剤の剤形としては、坐剤あるいは軟膏剤が用いられており、その材料としてカカオ脂、ラウリン脂、半合成品であるハードファットまたは、流動パラフィン、ワセリン、精製ラノリン等が用いられている。これらの油脂性基剤には、本来直腸または膣粘膜を保護する作用が考えられるが、通常使用する投与量では、基剤が疾患部の粘膜上をすべて覆いつくすことはできず、点状で不均一に粘膜に付着し、疾患部粘膜を外因的な因子から保護するには至っていない。

【0004】 直腸や膣の粘膜保護剤としてポリアクリル酸ソーダと水および溶剤からなる水性保護剤が提案されている（特公平4-16445号）が、この保護剤も粘膜に点状に付着するので粘膜全面を覆う均一な保護作用を示さないのみならず、粘膜に親水性の便や組織からの浸出液が接触すると保護剤が組織から洗い落とされたり、溶剤の種類によっては粘膜を直接に刺激しあるいは



製剤中に粘液を異常に吸収することにより粘膜を刺激するなどの欠点がある。

【0005】また、近年、直腸または膣を投与経路として用い全身用製剤の開発が盛んになっているが、従来用いられてきたハードファットを基剤とする坐剤の場合、直腸内で溶融し直腸上部に拡散したり、直腸粘膜部位への付着が均一でないため、薬物によっては初回通過効果によって有効性の減少や副作用を起こすことがある。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者は上記問題を解決するため鋭意研究を行った結果、直腸投与後に油脂性基剤を直腸下部粘膜上に均一に付着させることにより従来、油脂性基剤の投与では発揮させることができなかった粘膜保護作用を効果的に発揮させることができることを知り、この知見に基いて本発明を確立するに至った。

【0007】本発明は油脂性基剤にゲル化剤を混和してなる粘膜保護剤に関する。本発明の油脂性基剤としては、常温固状のカカオ脂、ラウリン脂、牛脂及び半合成品由来のハードファット等を単独または混合使用するか、または常温で液状であるヤシ油、パーム核油、ツバキ油、オリーブ油、大豆油、ゴマ油、トウモロコシ油、中鎖脂肪酸トリグリセリド、ミリスチン酸イソプロピル等を適宜加えて用いてもよい。特に好ましいのは半合成基剤であるハードファットである。

【0008】本発明におけるゲル化剤としては、軽質無水珪酸、例えば比表面積が30~700m<sup>2</sup>/gの無水シリカで、親水性のものまたはメチル基等で表面を修飾し疎水化したものが何等制約なしに用いうる。また、デキストリン脂肪酸エステルは、例えば脂肪酸組織がラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラキジン酸及びべヘン酸の1種または2種以上とデキストリンのエステルからなるものも好ましい例として挙げられる。

【0009】ゲル化剤は単独で使用するかもしくは併用して用いられる。また、その添加量は各単独での使用量もしくは併用の場合の合計量で、油脂性基剤に対して1~8重量%の範囲内で、好ましくは2~6重量%となるように添加するのがよい。1重量%未満の添加量では、油脂性基剤を粘膜上に均一に付着させることができず粘膜保護作用を著しく減じる。また、8重量%を越える添加量では、直腸下部に油脂性基剤は静止しほとんど粘膜上に広がることなく、直腸下部粘膜の一部の保護しかできず、作用を有効に発揮させることができなくなる。

【0010】本発明の粘膜保護剤に配合することができる薬物は、たとえばステロイドホルモンである酢酸プレドニゾロン、プレドニゾロン、酢酸ヒドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸デキサメタゾン、デキサメタゾン、吉草酸酢酸プレドニゾロン等、局所麻酔剤である塩酸リドカイン、リドカイン、塩酸ジブカイン、ジブカイン、塩酸プロカイン、プロカイン、アミノ安息香酸エチ

ル、塩酸メプリルカイン等、解熱鎮痛剤であるアスピリン、アセトアミノフェン、フェナセチン、ジクロフェナックナトリウム、インドメタシン、メフェナム酸、アミノピリン、イブプロフェンまたはピロキシカム等、その他の消炎・鎮痒・創傷治癒剤であるグリチルレチン酸、イクタモール、カンフル、クロタミトン、塩化リゾチーム、アラントインまたはアルクロキサ等、ビタミン剤である酢酸トコフェロール、トコフェロール、エルゴカルシフェノール、パルミチン酸レチノール、酢酸レチノール、塩酸ピリドキシン、塩酸ピリドキサミン、リン酸ピリドキサミン、塩酸ピリドキサル、リン酸ピリドキサル、リボフラビン、酪酸リボフラビンまたは肝油等、サルファ剤であるスルファジアジン、スルフイソミジン、スルフイソミジンナトリウムまたはホモスルファミン、抗生物質であるエリスロマイシン、塩酸オキシテトラサイクリン、塩酸テトラサイクリン、硫酸ストレプトマイシン、テトラサイクリン、硫酸ゲンタマイシン、硫酸フラジオマイシンまたは硫酸カナマイシン等、抗真菌剤であるクロトリマゾール、ミコナゾールまたは硝酸エコナゾール等、殺菌剤であるアクリノール、アルキルボリアミノエチルグリシン、イソプロピルメチルフェノール、塩化セチルピリジニウム、塩化デカリニウム、塩化ベルベリン、塩化ベンザルコニウム、塩酸クロルヘキシジン、グルコン酸クロルヘキシジン液、セトリミド、フェノールまたはレゾルシン等があげられ、これらは必要に応じて単独または併用して配合することができる。

【0011】油脂性基剤とゲル化剤の混和は、両者を、油脂性基剤の溶融する温度以上、たとえば70℃に加温混和するか、油脂性基剤を加温溶融してゲル化剤を添加し混和するかすることにより行いうる。薬物は油脂性基剤に対する溶解性などを考慮して油脂性基剤とゲル化剤の混和の適当な段階で添加し、配合することができる。混和物を型に入れて冷却、固化すれば坐剤などの成形物が得られ、あるいはそのまま冷却、固化して軟膏またはその基剤を得ることができる。

【0012】

【実施例】以下に本発明の実施例を示す。

【0013】実施例1

酢酸ヒドロコルチゾン	5mg
リドカイン	30mg
塩酸ジブカイン	5mg
酢酸トコフェロール	60mg
軽質無水珪酸	52.5mg
ハードファット	1597.5mg

上記組成物を70℃に加温し、よく混和した後全量(1.75g)をアルミコンテナに充填、冷却、固化して坐剤を得た。

【0014】実施例2

酢酸プレドニゾロン	1mg
リドカイン	30mg



塩酸ジブカイン 5mg  
 酢酸トコフェロール 60mg  
 デキストリン脂肪酸エステル 52.5mg  
 ハードファット 1601.5mg  
 上記組成物を70℃に加温し、よく混和した後全量(1.75g)をアルミコンテナに充填、冷却、固化して坐剤を得た。

#### 【0015】実施例3

ハードファット96重量%を60℃で溶融後、軽質無水珪酸4重量%を攪拌しながら徐々に加え、得られた混和物を冷却、固化させた。

#### 【0016】実施例4

ハードファット97重量%を60℃で溶融後攪拌しながら固まらない程度に冷却し、デキストリン脂肪酸エステル3重量%を攪拌しながら徐々に加えたのち、再度70℃に加温、溶融し、次いで冷却、固化させた。

#### 【0017】比較例1

ハードファット100重量%を60℃に加温、溶融後、冷却、固化させた。

#### 【0018】実験例1 粘膜保護作用試験

24時間絶食したラットに実施例3、実施例4または比較例1の製品約1.5gずつを投与後、肛門部をクリップで閉鎖し、一定時間後に起炎剤(蒸留水：ピリジン：

エーテル：6%クロトン油エーテル溶液=1：4：5：10)を浸し綿棒を、ラット直腸部に挿入して起炎した。起炎24時間後、直腸肛門部15mmを摘出し湿重量を測定し、浮腫抑制率を算出し、外因的刺激の保護作用の指標とした。すなわち、浮腫抑制率が高いものほど粘膜保護作用が高いことがわかる。坐剤投与60分後に起炎し浮腫抑制率を算出した結果を図1に示す。また、実施例3と比較例1の粘膜保護作用の持続について図2に示した。図1および2から明らかなように、実施例3と4の製品は比較例1の製品に較べて浮腫抑制率が格段に大きく、抑制持続時間も遙かに長い。

#### 【0019】

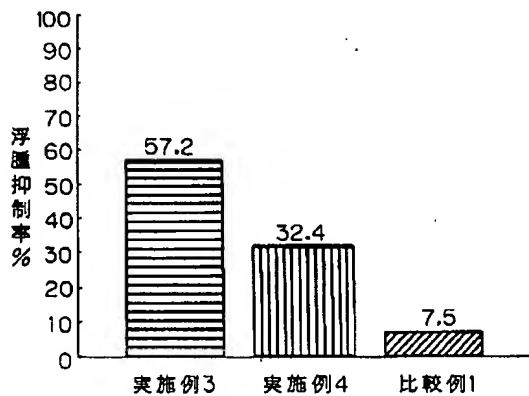
【発明の効果】本発明の粘膜保護剤は、投与後直腸または膣に油脂性基剤を均一に付着して、直腸、膣粘膜を便または組織からの浸出液等の外因的な刺激から保護することができる。

#### 【図面の簡単な説明】

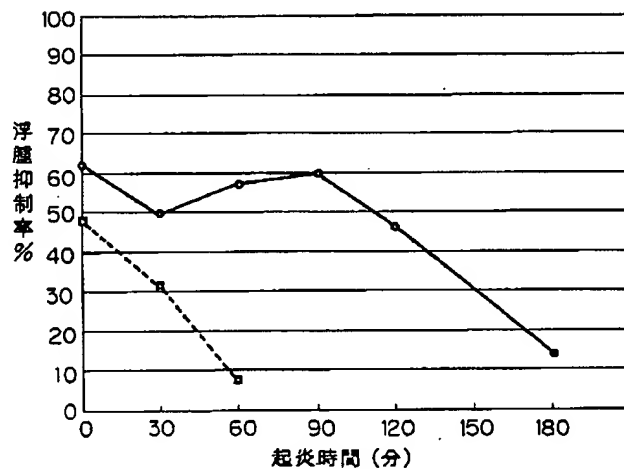
【図1】実験例1における坐剤投与後60分の浮腫抑制率を示すグラフである。

20 【図2】実験例1における粘膜保護作用の持続時間(分)を示すグラフで、●は実施例3の製品、○は比較例1の製品を表す。

【図1】



【図2】



フロントページの続き

(51)Int. Cl. 6

A 61 K 9/08  
 31/045  
 31/05  
 31/07  
 31/125

識別記号

庁内整理番号

F I

A 61 K 9/08  
 31/045  
 31/05  
 31/07  
 31/125

技術表示箇所

K



(5)

特開平8-245369

31/14		31/14	
31/155		31/155	
31/165	AAQ	31/165	AAQ
31/19	ADA	31/19	ADA
31/195		31/195	
31/235		31/235	
31/24		31/24	
31/355	ADE	31/355	ADE
31/405	AAH	31/405	AAH
31/415		31/415	
31/435	AAG	31/435	AAG
31/44		31/44	
31/47		31/47	
31/525		31/525	
31/54		31/54	
31/57	AEH	31/57	AEH
31/59		31/59	
31/60	ABE	31/60	ABE
31/63	AGZ	31/63	AGZ
31/635	ADZ	31/635	ADZ
31/65		31/65	
31/705		31/705	
31/71		31/71	
38/46		47/04	F
47/04		47/14	B
47/14		47/36	F
47/36		37/54	